

А. С. Максимов¹, Ж. М. Дергачёва²**СТРАТЕГИЯ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ В ПОИСКЕ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**¹ООО «Искамед», г. Минск, Республика Беларусь²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Разработка нового лекарственного средства от оригинальной идеи до выхода на рынок является сложным процессом, который состоит из многочисленных этапов, включающих идентификацию мишени, изыскание хитов, их отбор и перевод в лиды, оптимизацию лидов, выбор кандидатов и др. Поэтому одним из актуальных направлений сегодня является перепрофилирование – использование известных действующих веществ, а иногда уже зарегистрированных и применяемых лекарственных средств, по новым медицинским показаниям, что позволяет снизить общие затраты на разработку и сократить ее сроки. В статье показаны возможности и перспективы применения стратегии перепрофилирования. В настоящее время разработаны научные подходы и существуют многочисленные примеры успешной реализации данного направления. Однако вместе с этим возникли серьезные проблемы, как технологические, так и законодательные, требующие решения, которые также нашли отражение в данном обзоре.

Ключевые слова: создание лекарственных средств, перепрофилирование, изыскание, разработка, фундаментальные исследования.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире технологических, клинических достижений и расширения знаний о патогенезе различных заболеваний и клинических состояний наблюдается медленный переход от экспериментальных результатов и их теоретических обоснований с одной стороны к их практической реализации с другой [1, 2]. Например, в публикации [3] приведены данные отчета Arrowsmith, согласно которым в 2008-2010 году показатели успешного прохождения кандидатом II-ой фазы клинических исследований снизились с 28% до 18%. Причиной этому в большинстве случаев становится недостаточная эффективность кандидата.

Проблемы, стоящие перед мировой фармацевтической промышленностью и требующие решений, включают в себя высокую цену провала кандидата на поздней стадии разработки, увеличение времени, необходимого для вывода новых лекарственных средств на рынок (в некоторых областях терапии данная проблема стоит особенно остро) и изменение законода-

тельных требований, приводящих к увеличению затрат на разработку [3,4]. Как было подсчитано, на каждый доллар, вложенный в исследования и разработку (R&D), в среднем возврат составляет менее доллара [1, 5], что, в свою очередь, делает данную область менее привлекательной для инвесторов.

Поэтому одним из перспективных решений является стратегия использования известных действующих веществ, как входящих в состав уже зарегистрированных лекарственных средств, так и находящихся на других стадиях разработки, по новым показаниям [2]. В зарубежной литературе для данного направления можно встретить термины drug repositioning, repurposing и retasking [1]. В этом обзоре мы используем термин перепрофилирование. Также уточним, что далее в тексте данное понятие будет употребляться для веществ, находящихся на различных стадиях разработки.

Целью настоящей работы было показать возможности стратегии перепрофилирования в поиске новых лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций в специализированных изданиях и интернет-источниках за период с 1999 по 2020. Поиск проводили в доступных в сети Интернет архивах специализированных изданий, а также при помощи баз данных PubMed, Medline, eLIBRARY.ru, CyberLeninka. В работе использовали методы исследования: системно-обзорный анализ и обобщение данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В стратегии перепрофилирования можно выделить ряд важных преимуществ по сравнению с классической разработкой, где приходится проходить длинный путь от идентификации и валидации мишени до выбора молекулы для клинической разработки.

Во-первых, и, возможно, самым основным является риск «провала». Установлено, что в случае использования уже известных действующих веществ риск ниже, особенно если для них выявлен достаточный уровень безопасности в доклинических исследованиях и ранних клинических исследованиях.

Во-вторых, сроки разработки. Они могут быть сокращены, иногда значительно. Это связано с тем, что большой объем исследований (включая доклинические, ранние клинические) и, в некоторых случаях, разработка рецептуры уже завершены [1].

В-третьих, требуемый размер инвестиций. Хотя данный показатель будет сильно варьироваться в зависимости от стадии и процесса разработки, но, в любом случае, можно достичь значитель-

ного снижения затрат за счет экономии средств, особенно на ранних этапах [6].

В совокупности эти преимущества могут снизить риск от вложения средств и привести к более быстрому возврату инвестиций в разработку лекарственных препаратов, а также более низким сопутствующим затратам. Затраты на перепрофилирование и вывод лекарственного средства, содержащего новое действующее вещество, могут отличаться в 10 раз [7].

Наконец, уже известные действующие вещества могут стать полезными в поиске новых мишеней для дальнейших изысканий.

Исторически перепрофилирование было в значительной степени случайным и не имело какого-либо системного подхода. Известными примерами являются силденафил цитрат и талидомид. Стоит отметить, что талидомид сегодня продолжает применяться после известного скандала и отзыва с рынка. «Вторую жизнь» ему смогло вернуть сначала обнаружение эффективности в лечении лепрозной узловой эритемы (1964 г.) [2], а затем множественной миеломы (1999 г.) [8]. Причем, известное иммуномодулирующее средство «Леналидомид» (Revlimid), применяющееся в терапии множественной миеломы, является его структурным аналогом.

Эти успехи способствовали развитию системных подходов к поиску, позволившему обнаружить некоторые перспективные кандидаты, которые потенциально могут быть использованы в лечении как распространенных, так и редких заболеваний.

В таблице 1 показаны некоторые успешные примеры в данном направлении [1].

Таблица 1. – Успешные примеры перепрофилирования лекарственных средств и применяемые при этом методы

Название лекарственного средства	Первоначальное показание к применению	Новое показание к применению	Дата регистрации по новому показанию	Используемый метод и некоторые комментарии
Zidovudine	Онкология	ВИЧ-инфекция	1987	Скрининг библиотеки <i>in vitro</i> ; первый антиретровирусный препарат, зарегистрированный FDA.
Minoxidil	Гипертоническая болезнь	Алопеция	1988	Ретроспективный клинический анализ (выявление роста волос как нежелательный эффект). В 2016 г. продажи миноксидила составили \$860 млн.

Продолжение таблицы 1.

Sildenafil	Стенокардия	Эректильная дисфункция	1998	Ретроспективные клинические исследования. Продаваемый под торговым наименованием Viagra, силденафила цитрат стал лидером среди лекарственных средств в лечении эректильной дисфункции, с продажами в 2012 г. в \$ 2,05 млрд.
Thalidomide	Токсикоз у беременных	Лепрозная узловатая эритема и множественная миелома	1998 и 2006	Использование off-label и фармакологические исследования. Производные талидомида успешно применяются при множественной миеломе.
Celecoxib	Нестероидное противовоспалительное лекарственное средство	Семейный аденоматозный полипоз	2000	Фармакологические исследования.
Atomoxetine	Болезнь Паркинсона	Синдром дефицита внимания и гиперактивности	2002	Фармакологический анализ. Продажи Strattera компании Eli Lilly составили \$855 млн в 2016 г.
Duloxetine	Депрессия	Стрессовое недержание мочи	2004	Фармакологические исследования. Зарегистрирован ЕМА при стрессовом недержании мочи. В США – для лечения депрессии и хронической боли.
Rituximab	Различные виды рака	Ревматоидный артрит	2006	Ретроспективный клинический анализ (ремиссия при лечении ревматоидного артрита у пациентов с неходжкинской лимфомой). Мировые продажи ритуксимаба превысили \$7 млрд в 2015 г.
Raloxifene	Остеопороз	Рак молочной железы	2007	Ретроспективный клинический анализ. Зарегистрирован FDA для лечения инвазивного рака молочной железы. В 2015 г. продажи составили \$237 млн.
Fingolimod	Отторжение трансплантата	Рассеянный склероз	2010	Фармакологические исследования и структурный анализ. Первое пероральное средство в лечении рассеянного склероза. Мировые продажи финголимода (Gilenya) составили \$3,1 млрд в 2017 г.
Dapoxetine	Боль и депрессия	Преждевременная эякуляция	2012	Фармакологические исследования. Зарегистрирован в Великобритании и ряде других европейских стран. Продажи оцениваются в \$750 млн.
Topiramate	Эпилепсия	Ожирение	2012	Фармакологические исследования. Лекарственный препарат Qsymia компании Vivus содержит топирамат в комбинации с фентермином.
Ketoconazole	Микозы	Синдром Кушинга	2014	Фармакологические исследования. Зарегистрирован ЕМА при синдроме Кушинга у взрослых и подростков старше 12 лет.

Особенно стоит отметить важность и перспективы применения стратегии перепрофилирования в поиске лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Согласно данным [1], для применения в США из 7000 редких заболеваний для более чем 95% существует необходимость в зарегистрированных FDA лекарственных средствах. Таким образом, перепрофилирование может стать хорошим вариантом в решении данной проблемы как с научной точки зрения, так и по экономическим причинам.

Методы и подходы, используемые в стратегии перепрофилирования

Как правило, в стратегии перепрофилирования можно выделить три этапа: поиск требуемого соединения для данного

показания (построение гипотезы); оценка на доклинических моделях; оценка эффективности в клинических исследованиях (при условии наличия достаточного объема данных, полученных ранее, позволяющих сделать вывод о безопасности). Из этих трех этапов этап 1 – эффективный поиск необходимого соединения – является решающим, и именно здесь оказываются полезными современные научные подходы и методы. Их можно разделить на теоретические (вычислительные, в зарубежной литературе используется термин *computational*) и экспериментальные (*experimental*), которые сегодня чаще применяются совместно. Данные подходы кратко представлены в таблице 2 [1].

Таблица 2. – Подходы, используемые в стратегии перепрофилирования

Название подхода	Характеристика
Вычислительные подходы	
Сравнение свойств/характеристик	Включает в себя сравнение свойств (“signature”) лекарственных средств (на основе данных исследования транскриптома, структурных свойств или профиля нежелательных реакций) с аналогичными свойствами другого лекарственного средства или фенотипа заболевания.
Молекулярный докинг	Это вычислительный метод, основанный на структурных данных, одной из задач которого является прогнозирование сайта(-ов) связывания лиганда (например, фармакологически активного вещества) с мишенью (например, рецептором).
Полногеномный поиск ассоциаций	Гены, ассоциированные с заболеванием, могут оказаться потенциальными мишенями для лекарственных средств.
Отображение сигнальных путей (Pathwaymapping)	Сетевой анализ с использованием генетических данных, данных о белках или заболевании.
Ретроспективный клинический анализ	Систематический анализ данных электронных медицинских карт (ЭМК), результатов клинических исследований и данных, полученных на пострегистрационном этапе.
Новые источники данных	Крупномасштабный скрининг лекарственных средств <i>in vitro</i> с геномными данными; использование крупных биобанков, связанных с ЭМК, и информации, предоставляемой пациентами.
Экспериментальные подходы	
Методы связывания для идентификации релевантных взаимодействий с мишенью	Аффинная хроматография и масс-спектрометрия.
Фенотипический скрининг	Высокопроизводительный фенотипический скрининг соединений с использованием <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i> моделей заболеваний.

Вычислительные подходы

Вычислительные подходы включают систематический анализ данных любого типа (экспрессия генов, химическая структура, генотип; данные, полученные методами протеомики или электронные медицинские записи (EHR)) для формулирования соответствующей гипотезы.

Сравнение свойств/характеристик. Сравнение свойств/характеристик осно-

вано на сравнении уникальных свойств/характеристик (“signature”) лекарственного средства со свойствами/характеристиками (сигнатурами) другого лекарственного средства/заболевания/клинического фенотипа [9, 10]. Свойства лекарственного средства могут быть получены из трех основных источников: 1) данные, полученные с помощью транскриптомных (РНК) технологий/методами протеомики/метабо-

ломики; 2) химической структуры, 3) профиля нежелательных реакций.

1) В качестве примера практического применения первой группы источников приведем исследование [11], где сравнивались профили экспрессии генов для выборки из 164 лекарственных средств с профилями экспрессии генов (сигнатурами экспрессии генов), ассоциированными со специфическими свойствами воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (болезнь Крона и язвенный колит). Одну из самых высоких прогностических оценок возможности применения получил кортикостероид преднизолон, который широко применяется для уменьшения воспалительного процесса, связанного с ВЗК. Другим лекарственным средством, получившим высокую прогностическую оценку, был топирамат, противоэпилептическое лекарственное средство, агонист ГАМК-рецепторов, ранее не применявшийся в отношении ВЗК. Причем, по прогностической оценке при болезни Крона он превосходил преднизолон. Авторы подтвердили его потенциальную эффективность *in vivo*, при пероральном введении на модели ВЗК, индуцированного тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS) у крыс.

Однако в ретроспективном когортном исследовании не было показано значимого эффекта топирамата при ВЗК [12]. Тем не менее, стоит отметить, что недавно было выдвинуто предположение о возможной роли ГАМК при воспалении желудочно-кишечного тракта [13]. Таким образом, для того, чтобы окончательно ответить на вопрос о том, может ли топирамат использоваться в терапии ВЗК, необходимо проведение грамотно спланированного рандомизированного клинического исследования.

2) Вторым возможным источником данных при сравнении свойств/характеристик лекарственных средств являются данные об их химической структуре и их связь с биологической активностью [14]. Авторы в своем исследовании [9], используя хемоинформатический метод SEA (similarity ensemble approach) [15] для оценки 2D-структурного сходства между 878 лекарственными средствами, зарегистрированными FDA, и 2 787 соединениями, обладающими фармакологической активностью с наборами лигандов (в качестве характеристики мишеней), смогли идентифицировать и экспериментально

подтвердить 23 новых взаимодействия «лекарственное средство-мишень».

3) Третьим источником сравнения могут служить данные о нежелательных реакциях [16]. В статье [17] приведены данные о сходстве нежелательных реакций для поиска новых мишеней, используя выборку из 746 зарегистрированных FDA лекарственных средств. Авторами были найдены новые мишени и результаты подтверждены экспериментально.

Молекулярный докинг. Одной из основных задач молекулярного докинга является прогнозирование сайта(-ов) связывания лиганда (например, фармакологически активного вещества) с мишенью (например рецептором) [18]. Если есть предварительные данные о мишени, вовлеченной в патологический процесс, то относительно нее может быть протестировано несколько лигандов (conventional docking). Другим вариантом является использование библиотек фармакологически активных соединений относительно множества мишеней (inverse docking).

В работе [19] авторы использовали протеохеометрический метод TMFS (“train, match, fit, streamline”), данные о структуре 3 671 лекарственного средства, зарегистрированного FDA, и базу, содержащую данные о структуре 2 335 белков человека для поиска новых мишеней. Ими было обнаружено, что мебендазол, антигельминтный препарат, потенциально может являться ингибитором рецепторов VEGFR2. Это было подтверждено экспериментально, причем дозы мебендазола, используемые в эксперименте для ингибирования рецепторов VEGFR2 и ангиогенеза, были сходны с применяемыми при анкилостомозе. Интересно отметить, что для альбендазола, структурного аналога мебендазола, ранее была показана способность ингибировать ангиогенез [20, 21]. Также было обнаружено и подтверждено с помощью SPR-метода, что целекоксиб и его аналог диметилцелекоксиб могут связываться с кадгерином-11 (CDH11), молекулой адгезии, играющей важную роль при ревматоидном артрите и некоторых злокачественных новообразованиях, характеризующихся неблагоприятным прогнозом, для которых не существует таргетной терапии.

Перепрофилирование стало важной стратегией в поисках эффективных лекарственных средств против нового коронави

руса SARS-CoV-2. В работе [22] исследовалось около двух тысяч зарегистрированных соединений для поиска ингибиторов главной протеазы (Mpro) SARS-CoV-2, ответственной за COVID-19. 42 соединения стали основными кандидатами, а после анализа спрогнозированных структур их комплексов с Mpro 17 были отобраны для оценки ингибирования Mpro *in vitro*, основанного на механизме Фёрстеровского переноса энергии. Было обнаружено, что 14 соединений в концентрации 100 мкМ снижали активность Mpro (100 нМ), а 5 соединений снизили активность Mpro до уровня ниже 40%. Значения IC50 для данных соединений составили для манидипина 4,8 мкМ, боцепревира 5,4 мкМ, лерканидипина 16,2 мкМ, бедаквилина 18,7 мкМ и эфонидипина 38,5 мкМ соответственно.

Однако в использовании докинга существуют и трудности, например, связанные с отсутствием 3D-структур мишеней. Особенно это касается структуры мембранных белков, таких как рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCRs) [1], хотя в направлении кристаллографии GPCR сегодня достигнуты успехи [23]. Также отсутствуют хорошо подготовленные базы макромолекулярных мишеней, содержащие точную информацию об их структуре [24]. Но в данном направлении можно также выделить успехи [25]. Наконец, существуют вопросы, связанные с алгоритмами докинга [26] и различиями между программными пакетами.

Полногеномный поиск ассоциаций.

За последние десять лет значительно увеличилось число исследований, в которых используется методика GWAS (genome wide association studies) благодаря успехам, достигнутым в методах генотипирования, завершении проекта «Геном человека» и снижении стоимости проведения генотипирования. GWAS направлен на обнаружение генетических маркеров в форме однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с заболеваниями. Полученные данные могут оказать помощь в понимании патогенеза и определении новых мишеней [27].

В качестве примера использования данного подхода приведем исследование деносуаба [27]. Деносуаб (Prolia) представляет собой человеческие моноклональные антитела, мишенью которых является мембранный белок TNFSF11 или RANKL, применяется в лечении женщин

с высоким риском переломов вследствие постменопаузального остеопороза. Была показана активация TNFSF11 при болезни Крона, при которой значительная часть пациентов страдает остеопенией и остеопорозом [28]. Кроме того, в исследованиях с использованием методики GWAS была показана связь между rs2062305 (вариант гена TNFSF11) и болезнью Крона [29].

Эти данные привели к предположению о потенциальной возможности применения деносуаба при болезни Крона [27]. Результаты исследований на В-лимфобластоидных клетках человека и остеобластах подтвердили причинно-следственную связь между TNFSF11 и болезнью Крона и потенциальную возможность перепрофилирования деносуаба.

В недавнем доклиническом исследовании изучалась эффективность ежедневного введения деносуаба на мышинной модели колита [30]. Было показано, что деносуаб уменьшал уровень провоспалительных цитокинов и оказывал положительное влияние на микробиоту кишечника на фоне колита у исследуемых животных, что еще больше подтверждает потенциальную возможность использования деносуаба в лечении ВЗК. Те же исследователи проводили открытое исследование I/II фазы у пациентов с активной стадией болезни Крона (NCT02321280).

Тем не менее, существуют и некоторые препятствия в использовании информации, полученной с помощью методики GWAS, для применения в перепрофилировании лекарственных средств. Например, неоднозначность ответов, т.к. ассоциированные с заболеванием варианты далеко не всегда вызывают заболевание напрямую [31, 32].

Анализ путей или сетей. Данный подход имеет широкое распространение для определения действующих веществ или мишеней, которые могут иметь перспективы в стратегии перепрофилирования. Мы уже отмечали, что некоторые потенциальные мишени, обнаруживаемые с помощью GWAS или другими методами, далеко не всегда являются «druggable» мишенями [1]. Здесь может оказаться полезным анализ путей и сетей. В исследовании [33] для набора данных экспрессии генов широкого спектра респираторных вирусов человека были обнаружены 67 общих биологических путей, включающих EGFR-,

CD40-, IFNG-, HRH1 и IL-17-сигнальные пути. Последующий анализ результатов с помощью базы данных DrugBank позволил определить ряд веществ, которые могли бы быть исследованы по новым показаниям. Так, пранлукаст, антагонист лейкотриеновых рецепторов типа 1, применяющийся при бронхиальной астме, и амринон, ингибитор фосфодиэстеразы, использующийся в лечении застойной сердечной недостаточности, могут оказаться полезными в лечении вирусных инфекций вследствие их возможного влияния на иммунный ответ.

Ретроспективный клинический анализ: использование электронных медицинских записей. Наиболее известным примером ретроспективного клинического анализа, приведшего к успешному перепрофилированию, служит упоминавшийся ранее силденафил. Другими примерами успешного применения ретроспективного клинического и/или фармакологического исследования являются ралоксифен (Evista) при раке молочной железы и пропранолол при остеопорозе [34]. Однако приведенные выше примеры не стали результатом систематического анализа клинических данных, который все чаще предлагается использовать [35].

Ретроспективные клинические данные могут быть получены из различных источников, включая ЭМК, данные, полученные в пострегистрационный период, и данные клинических исследований. ЭМК содержат огромное количество как структурированных (результаты лабораторных исследований, данные о назначении лекарственных средств), так и неструктурированных данных, которые важны в определении фенотипа заболевания (например клиническое описание симптомов и обследования) [1]. Такой объем информации, присутствующий в ЭМК, может быть использован в качестве источника выявления сигналов для возможности перепрофилирования [36]; кроме того, большой объем данных также обеспечивает высокую статистическую мощность [37].

В исследовании [37] авторы, используя данные ЭМК больниц третьего уровня за более чем 13-летний период, включающий в себя результаты более 9,4 млн лабораторных исследований выборки из полумиллиона пациентов, в дополнение к геномным данным, обнаружили около 17 тыс. извест-

ных связей «лекарственное средство-болезнь». В этом исследовании была обнаружена возможность использования тербутина сульфата, лекарственного средства, используемого при бронхиальной астме, в качестве возможного кандидата в лечении бокового амиотрофического склероза (БАС).

Несмотря на то что данные UKCPRD, MHRA, Eudra Vigilance (EMA), FAERS (FDA) и Vigi Base (WHO) содержат ценные сведения о пациентах, заболеваниях и лекарственных средствах, которые могут служить важным источником для перепрофилирования, доступ к их использованию ограничен по ряду этических и юридических причин. Кроме ограничения такого доступа, возникают трудности в извлечении неструктурированной информации, содержащейся в этих базах данных. Для решения последней проблемы могут быть полезны методы машинного обучения [1].

Информация, полученная в пострегистрационный период, и результаты клинических исследований являются двумя другими важными источниками «больших данных», но доступ к ним может быть ограничен по коммерческим соображениям или в целях сохранения конфиденциальности. Тем не менее, сегодня растет понимание того факта, что открытие доступа к такому объему информации может помочь в дальнейших исследованиях в области разработки лекарственных средств. Причем, в 2016 году ЕМА начало разрешать доступ к результатам клинических исследований, представленных фармацевтическими компаниями. На сегодняшний день опубликован ряд отчетов [38]. Эти данные могут быть использованы исследователями и также оказать помощь в поиске вариантов перепрофилирования лекарственных средств.

Новые источники информации для перепрофилирования лекарственных средств. Линии опухолевых клеток человека (CCLs) использовались в высокопроизводительном скрининге сотен соединений (как уже зарегистрированных, так и экспериментальных) для определения их влияния на жизнеспособность клеток [39, 40]. В ряде исследований были получены данные, позволяющие обнаружить фармакогеномные взаимодействия, и, хотя модели, использующие CCLs, имеют недостатки, такие исследования обеспечивают

более глубокое понимание биологии рака и могут позволить ускорить разработку стратегий стратификации пациентов для проведения клинических исследований и возможность перепрофилирования лекарственных средств [41–44].

Еще одним путем в ускорении исследований по перепрофилированию лекарственных средств может стать использование крупных ДНК-биобанков, связанных с ЭМК [45]. Исследователи компании GlaxoSmithKline использовали данные биобанка China Kadoorie (СКВ) [46] для проспективной группы из полумиллиона человек с целью изучения роли вариантов гена PLA2G7 в патогенезе основных сосудистых заболеваний [47] после провала двух исследований III фазы использования дарапладиба при ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме [48, 49]. Варианты гена PLA2G7 не показали какой-либо связи с основными сосудистыми заболеваниями, обеспечив дополнительные доказательства для результатов III фазы исследований. Хотя ресурс биобанка в данном исследовании был использован для подтверждения недостаточной эффективности лекарственного средства, такой же подход может быть использован для подтверждения мишеней. Использование ресурсов, предлагаемых крупными биобанками, связанными с ЭМК, такими как Британский биобанк, может оказаться ценным для оценки потенциальных мишеней.

Достижения в технологии секвенирования позволяют собирать большое количество всеобъемлющих геномных данных от большого числа людей. Так, система HiSeqXTen, разработанная Illumina (Сан-Диего, Калифорния), способна упорядочивать более 18 000 полных геномов человека в год (объем которых составит 3,6 петабайта или 3 600 терабайт) [50]. Крупномасштабные проекты, использующие такие технологии, включают «проект 100 000 геномов» («100,000 genome»), запущенный в Великобритании в 2014 году [51], в котором основное внимание уделяется редким заболеваниям и раку, и исследовательская программа «Все мы» («Allof Us») в США (ранее называлась «Precision Medicine Initiative» [52]), которая включает характеристику генотипа 1 миллиона человек. Кроме этих крупных проектов можно выделить некоторые другие инициативные проекты государств и

компаний. Например, Китай объявил о своей инициативе по секвенированию генома для целей прецизионной медицины, оценочной стоимостью в \$ 9,2 млрд [53]. В исследованиях компании Astra Zeneca по секвенированию генома в разработке лекарственных средств в сотрудничестве с Human Longevity в США, Институтом Wellcome Trust Sanger в Великобритании и Институтом молекулярной медицины в Финляндии примут участие 2 миллиона человек [54]. Данные этих проектов могут дать новое понимание генетических основ заболеваний и позволить определить мишени как с целью открытия новых лекарственных средств, так и для возможности перепрофилирования существующих. Это может оказаться особенно ценным для лечения редких заболеваний. Так, недавно было показано, что α -селективный ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы алпелисиб (BYL719), разработанный для лечения опухолей с PIK3CA-мутациями [55], оказался эффективен на мышинной модели и у 19 человек с синдромом избыточного роста вследствие PIK3CA-мутаций (PROS) [56].

Характер «больших данных» таких проектов и использование других высокопроизводительных технологий создают значительные перспективы как при поиске новых хитов и лидеров, так и при перепрофилировании уже существующих лекарственных средств.

Благодаря технологическим достижениям в секвенировании и снижении его стоимости исследователи могут получать большие объемы экспериментальных данных. К ним относятся результаты, полученные с помощью высокопроизводительного секвенирования ДНК и РНК, масс-спектрометрии, метаболомики и данные изучения транскриптома, фенотипирования. К этому добавляются большие объемы клинических исследований, которые все чаще становятся доступными из ЭМК и биобанков. Такие объемы информации часто называют «большими данными» (big data), которые настолько велики или сложны, что традиционные методы обработки оказываются неэффективными [57].

«Большие данные» важны для лучшего понимания патогенеза и разработки стратегий профилактики и лечения заболеваний. Однако исследователи сталкиваются с растущим разрывом между способностью генерировать большие объемы

биомедицинской информации и способностью их интегрировать, анализировать и интерпретировать [58]. Причем большие объемы данных могут генерироваться за минимальное количество времени. Другая проблема с «большими данными» заключается в том, что они несоизмеримы и гетерогенны, что делает их интеграцию чрезвычайно сложной задачей [57, 59]. Было доказано, что интеграция нескольких типов информации увеличивает мощность анализа [60], и есть несколько примеров ограниченного использования такой стратегии [61, 62]. Дополнительные сложности возникают вследствие того, что большая часть информации является неструктурированной, например изображения и структурные данные. Поэтому насущной потребностью являются технологические решения, которые могут объединять разнородные наборы данных и позволить их проанализировать и интерпретировать.

Наконец, еще одной проблемой является доступ к различным типам информации [57, 59]. Хотя общедоступные базы для изучения транскриптома хорошо известны и содержат стандартизированные данные, такие базы редки для других типов информации, таких как результаты *in vitro* и клинических исследований. Например, в настоящее время доступ к результатам клинических исследований ограничен, и даже если он получен, то объем информации просто огромен. Результаты клинических исследований, опубликованные Европейским агентством по лекарственным средствам только для двух лекарственных средств «Карфилзомиб» и «Лезинурад», составляют ~ 260 000 страниц в более чем 100 клинических отчетах. Поэтому важно иметь общедоступные библиотеки, в которых данные хранились бы в стандартном формате и имели бы необходимые инструменты для их извлечения и анализа.

Также стоит отметить и сведения, получаемые on-line непосредственно от пациентов [36, 63]. Так, в исследовании [63] приводились сведения об эффективности применения лития карбоната при БАС, на основе полученной информации от пациентов об его использовании. Несмотря на то, что влияния соли лития на прогрессирование заболевания выявлено не было, такой подход показывает, что информация, сообщаемая пациентами через интернет, может оказаться полезной как для ускоре-

ния новых клинических изысканий, так и для оценки эффективности уже используемых лекарственных средств.

Преимущество этого подхода заключается в более быстром сборе данных, снижении затрат и расширении участия пациентов. Тем не менее, такой подход также несет значительные риски с точки зрения необъективности и безопасности, в случае, если он включает самостоятельное назначение пациентом лекарственных средств [1].

Экспериментальные подходы

Методы связывания для идентификации релевантных взаимодействий с мишенью. Аффинная хроматография и масс-спектрометрия, применяющиеся в протеомике, использовались в качестве методов для идентификации «партнеров связывания» для растущего числа лекарственных средств [64]. В эру химической биологии валидация мишени, анализ целевых и нецелевых взаимодействий для лекарственных средств и их перепрофилирование стали находить совместное применение. В работе [65] было показано, как метод анализа клеточной термостабильности (Cellular Thermo Stability Assay – CETSA) может быть использован для определения пути связывания с мишенью в клетках.

Примерами успешного использования данного подхода являются исследования, подтверждающие клеточные мишени ингибитора тирозинкиназы (TKI) кризотиниба [66], и обнаружение хинонредуктазы 2 (NQO2) в качестве off-target для ацетаминофена (парацетамола) [67].

В исследовании [64] авторы инкубировали лизаты клеток HeLa с матрицей, содержащей ковалентно-связанный гефитиниб; с помощью масс-спектрометрии в полученных элюатах было идентифицировано более 20 различных протеинкиназ, которые могут являться предполагаемыми мишенями гефитиниба. В работе [68] была предпринята попытка провести оценку с использованием аффинных матриц, содержащих иммобилизованные неселективные ингибиторы киназы ('kinobeads'). С помощью такого подхода были определены новые off-target мишени для хорошо известных лекарственных средств [69, 70].

Химическая генетика может также обеспечить лучшее понимание взаимосвя-

зи между связыванием и эффективностью относительно клеток [71]. В свою очередь, эти результаты могут быть использованы для быстрого перевода в новые клинические области или для решения проблем лекарственной устойчивости при длительном применении, которые являются почти неизбежным ответом на терапию ингибиторами киназы в онкологии [72,73].

Отметим исследование [74], в котором авторы используют конкурентное связывание *in vitro* для оценки 38 ингибиторов киназы относительно панели из 317 различных протеинкиназ человека; было выявлено в общей сложности 3 175 взаимодействий. Интересно отметить, что некоторые ингибиторы киназы, такие как сорафениб и дазатиниб, продемонстрировали более высокую аффинность к вторичным киназным мишеням, чем к их известной основной мишени. В частности, для низкомолекулярных соединений, первоначально предназначенных для ингибирования протеинкиназ, все более известными становятся некиназные мишени [75], благодаря чему возникает возможность их повторного использования в онкологии [76] в качестве модуляторов вируса Зика [77] и как потенциальных кандидатов в лечении устойчивых к антибиотикотерапии инфекций [78].

Фенотипический скрининг. Фенотипический скрининг может позволить обнаружить соединения, которые проявля-

ют эффекты, связанные с заболеванием, в модельных системах без предварительных данных о мишени [79]. Как правило, в фенотипических скринингах, проводимых *in vitro*, используется широкий диапазон анализов в 96-луночном формате [1]. Например, авторы работы [80] провели высокопроизводительный скрининг библиотеки из 4 910 низкомолекулярных соединений для четырех видов опухолей простаты и двух незлокачественных клеточных линий эпителия простаты с пролиферацией. Ими было найдено, что дисульфирам, средство, используемое при синдроме алкогольной зависимости, проявлял селективную противоопухолевую активность, что затем было подтверждено с помощью исследований полногеномной экспрессии генов.

В другом исследовании [81], используя в качестве модели рыбок Данио-рерио с целью оценки 39 зарегистрированных FDA лекарственных средств для использования при табачной зависимости, обнаружили, что апоморфин и топирамат изменяли никотин- и этанол-индуцированное поведение в этой модели.

Препятствия для стратегии перепрофилирования

На многочисленных примерах нами показаны заметные успехи, достигнутые в стратегии перепрофилирования лекарственных средств. Тем не менее, перепрофилирование не всегда оказывается удачным. В таблице 3 представлены

Таблица 3. – Примеры провалов при перепрофилировании лекарственных средств

Название лекарственного средства	Первоначальное показание	Новое показание	Дата	Метод перепрофилирования	Результат
Latrepirdine	Аллергия	Болезнь Гентингтона	2011	Фармакологические исследования	«Провал» в III фазе клинических исследований (Horizon, компании Pfizer и Medivation) [82].
Ceftriaxone	Антибактериальное	Боковой амиотрофический склероз	2014	Высокопроизводительный скрининг на моделях животных	Не была показана эффективность в III фазе клинических исследований [83].
Topiramate	Эпилепсия	Воспалительное заболевание кишечника	2014	Сравнение характеристик на основе транскриптома	Успех в доклинических исследованиях на модели ВЗК у грызунов, не был показан в ретроспективном когортном исследовании; рандомизированных клинических исследований не проводилось до настоящего времени [12].

примеры, когда данная задача не была успешно решена, в основном из-за проблем в III фазе клинических исследований. Очевидно, что в этом случае также следует ожидать «провалов», как и в случае разработки *de novo*, но он менее вероятен, так как при использовании данной стратегии уже проведен большой объем исследований. Тем не менее, существуют и другие причины неудач и проблем в области перепрофилирования (даже для относительно перспективных кандидатов). Подробно мы обсудим их в следующей публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью поиска новых лекарственных средств перспективным является использование стратегии перепрофилирования – применения известных лекарственных препаратов по новым показаниям. В стратегии перепрофилирования применяются вычислительные подходы (сравнение свойств/характеристик, молекулярный докинг, полногеномный поиск ассоциаций, отображение сигнальных путей и др.) и экспериментальные (методы связывания для идентификации ревалентных взаимодействий с мишенью и фенотипический скрининг). В практике перепрофилирования известны как удачные (зидовудин, миноксидил, силденафил, целекоксиб, дулоксетин и др.), так и неудачные (латрепирдин, цефтриаксон, топирамат) примеры использования данной стратегии. Благодаря развитию междисциплинарных связей, вычислительных технологий, стратегия перепрофилирования уже занимает важное место в поиске новых лекарственных средств.

SUMMARY

A. S. Maksimov, Zh. M. Dergacheva
REPROFILING STRATEGY IN THE
SEARCH OF NEW MEDICINES

The development of a new medicine from an original idea to marketing is a complex process that consists of numerous stages including target identification, search for hits, their selection and translation into leads, lead optimization, candidate selection and etc. Therefore, one of the most relevant trends today is reprofiling – the use of already known active substances and sometimes already registered

and used medicines according to new medical indications which reduces overall cost on development and its time. The article shows opportunities and prospects of reprofiling strategy implementation. Today scientific approaches have been developed and there are numerous examples of successful implementation of this direction. However, alongside there are serious problems, both technological and legislative, that need to be solved and they are also reflected in this review.

Keywords: drug design, reprofiling, early drug discovery, development, basic research.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations / Sudeep Pushpakom [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18, Is. 1. – P. 41–58.
2. Ashburn, T. T. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs / T. T. Ashburn, K. B. Thor // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – Vol. 3, Is.8. – P. 673–683.
3. Pammolli, F. The productivity crisis in pharmaceutical R&D/ F. Pammolli, L. Magazzini, M. Riccaboni// *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2011. – Vol. 10, Is. 6. – P. 428–438.
4. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies / M. J. Waring [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2015. – Vol. 14, Is. 7. – P. 475–486.
5. Drug Repurposing and Repositioning: Workshop summary. Roundtable on Translating Genomic-Based Research for Health (Board on Health Sciences Policy) Institute of Medicine (eds. S. H. Beachy, S. G. Johnson, S. Olson, A. C. Berger) National Academies Press, Washington DC, 2014. – 118 p.
6. Breckenridge, A. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing / A. Breckenridge, R. Jacob // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18, Is. 1.– P. 1–2.
7. Nosengo, N. Can you teach old drugs new tricks? / N. Nosengo // *Nature.* – 2016. – Vol. 534, Is. 7607. – P. 314–316.
8. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma / S. Singhal [et al.] // *N. Engl. J. Med.*– 1999. – Vol. 341, № 21. – P.1565–1571.
9. Predicting new molecular targets for known drugs / M. J. Keiser [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 462,Is. 7270. – P. 175–181.
10. Gene expression signature-based chemical genomic prediction identifies a

novel class of HSP90 pathway modulators / H. Hieronymus [et al.] // *Cancer Cell*. – 2006. – Vol. 10, Is. 4. – P. 321–330.

11. Computational repositioning of the anticonvulsant topiramate for inflammatory bowel disease / J. T. Dudley [et al.] // [Electronic resource]. – 2011. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3479650/>. – Date of access: 08.11.2020.

12. Topiramate use does not reduce flares of inflammatory bowel disease / S. D. Crockett [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59, Is. 7. – P. 1535–1543.

13. Auteri, M. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: from motility to inflammation / M. Auteri, M. G. Zizzo, R. Serio // *Pharmacol. Res.* – 2015. – Vol. 93. – P. 11–21.

14. Systems chemical biology / T. I. Oprea [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2007. – Vol. 3, Is. 8. – P. 447–450.

15. Relating protein pharmacology by ligand chemistry / M. J. Keiser [et al.] // *Nature Biotechnol.* – 2007. – Vol. 25, Is. 2. – P. 197–206.

16. Dudley, J. T. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning / J. T. Dudley, T. Deshpande, A. J. Butte // *Brief Bioinform.* – 2011. – Vol. 12, Is. 4. – P. 303–311.

17. Drug target identification using side-effect similarity / M. Campillos [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 321, Is. 5886. – P. 263–266.

18. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D. B. Kitchen [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – Vol. 3, Is. 11. – P. 935–949.

19. Predicting new indications for approved drugs using a proteochemometric method / S. Dakshanamurthy [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, Is. 15. – P. 6832–6848.

20. Vailhe, B. In vitro models of vasculogenesis and angiogenesis. / B. Vailhe, D. Vittet, J. Feige // *Lab. Invest.* – 2001. – Vol. 81 (4). – P. 439–452.

21. Albendazole inhibits endothelial cell migration, tube formation, vasopermeability, VEGF receptor-2 expression and suppresses retinal neovascularization in ROP model of angiogenesis / M. H. Pourgholami [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 397, Is. 4. – P. 729–734.

22. Identification of 14 Known Drugs as Inhibitors of the Main Protease of SARS-

CoV-2 / M. M. Ghahremanpouret [et al.] // [Electronic resource]. – 2020. – Mode of access: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.28.271957v1.full.pdf>. – Date of access: 08.11.2020.

23. Structures of G protein-coupled receptors reveal new opportunities for drug discovery / R. M. Cooke [et al.] // *Drug Discov. Today*. – 2015. – Vol. 20 (11). – P. 1355–1364.

24. Kharkar, P. S. Reverse docking: a powerful tool for drug repositioning and drug rescue / P. S. Kharkar, S. Warriar, R. S. Gaud // *Future Med. Chem.* – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 333–342.

25. Reverse screening methods to search for the protein targets of chemopreventive compounds / H. Huang [et al.] // [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2018.00138/full>. – Date of access: 08.11.2020.

26. A critical assessment of docking programs and scoring functions / G. L. Warren [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49 (20). – P. 5912–5931.

27. Use of genome-wide association studies for drug repositioning / P. Sanseau [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 30 (4). – P. 317–320.

28. The RANKL / OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss / A. R. Moschen [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54 (4). – P. 479–487.

29. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci / A. Franke [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42 (12). – P. 1118–1125.

30. The effect of denosumab, the inhibitor for receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), on dinitrobenzenesulfonic acid (DNBS)-induced experimental model of crohn's disease / University of Manitoba // [Electronic resource]. – 2017. – Mode of access: <https://mspace.lib.umanitoba.ca/handle/1993/32400?show=full>. – Date of access: 08.11.2020.

31. Review: a meta-analysis of GWAS and age-associated diseases / W. R. Jeck [et al.] // [Electronic resource]. – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/22888763/>. – Date of access: 08.11.2020.

32. Mahil, S. K. Genetics of psoriasis / S. K. Mahil, F. Capon, J. N. Barker // *Dermatol. Clin.* – 2015. – Vol. 33 (1). – P. 1–11.

33. Identification of common biological pathways and drug targets across multiple respiratory viruses based on human host gene expression analysis / S. B. Smith [et al.] // [Electronic resource]. – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303816/>. – Date of access: 08.11.2020.
34. Cavalla, D. Retrospective clinical analysis for drug rescue: for new indications or stratified patient groups / D. Cavalla, C. Singal // *Drug Discov. Today*. – 2012. – Vol. 17 (3). – P. 104–109.
35. Jensen, P. B. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care / P. B. Jensen, L. J. Jensen, S. Brunak // *Nat. Rev. Genet.* – 2012. – Vol. 13 (6). – P. 395–405.
36. Computational drug repositioning: from data to therapeutics / M. R. Hurle [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 93 (4). – P. 335–341.
37. Repurpose terbutaline sulfate for amyotrophic lateral sclerosis using electronic medical records / H. Paik [et al.] // [Electronic resource]. – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894399/pdf/srep08580.pdf>. – Date of access: 08.11.2020.
38. European Medicines Agency. Clinical data [Electronic resource]. – Mode of access: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. – Date of access: 08.11.2020.
39. Huang, Y. H. Biomarker harvest from one thousand cancer cell lines / Y. H. Huang, C. R. Vakoc // *Cell*. – 2016. – Vol. 166 (3). – P. 536–537.
40. Weinstein, J. N. Drug discovery: cell lines battle cancer / J. N. Weinstein // *Nature*. – 2012. – Vol. 483 (7319). – P. 544–545.
41. The cancer cell line encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity / J. Barretina [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 483 (7319). – P. 603–607.
42. An interactive resource to identify cancer genetic and lineage dependencies targeted by small molecules / A. Basu [et al.] // *Cell*. – 2013. – Vol. 154 (5). – P. 1151–1161.
43. A landscape of pharmacogenomic interactions in cancer / F. Iorio [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 166 (3). – P. 740–754.
44. Harnessing connectivity in a large-scale small-molecule sensitivity dataset / B. Seashore-Ludlow [et al.] // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5 (11). – P. 1210–1223.
45. Wei, W. Q. Extracting research-quality phenotypes from electronic health records to support precision medicine / W. Q. Wei, J. C. Denny // [Electronic resource]. – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416392/f>. – Date of access: 08.11.2020.
46. China Kadoorie Biobank of 0,5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up / Z. Chen [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 40 (6). – P. 1652–1666.
47. A phenome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults / I. Y. Millwood [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 45 (5). – P. 1588–1599.
48. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial / M. L. O'Donoghue [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 312 (10). – P. 1006–1015.
49. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease / H. D. White [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370 (18). – P. 1702–1711.
50. Eisenstein, M. Big data: the power of petabytes / M. Eisenstein // [Electronic resource]. – 2015. – Mode of access: <https://www.nature.com/articles/527S2a>. – Date of access: 08.11.2020.
51. Peplow, M. The 100,000 Genomes Project / M. Peplow // [Electronic resource]. – 2016. – Mode of access: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i1757>. – Date of access: 08.11.2020.
52. Collins, F. S. A new initiative on precision medicine / F. S. Collins, H. Varmus // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372 (9). – P. 793–795.
53. Cyranoski, D. China embraces precision medicine on a massive scale / D. Cyranoski // *Nature*. – 2016. – Vol. 529 (7584). – P. 9–10.
54. AstraZeneca launches integrated genomics approach to transform drug discovery and development [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZeneca-launches-integrated-genomics-approach-to-transform-drug-discovery-and-development-22042016.html#>. – Date of access: 08.11.2020.
55. Phosphatidylinositol 3-kinase α -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study / D. Juric [et al.] //

J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36 (13). – P. 1291–1299.

56. Targeted therapy in patients with PIK-3CA-related overgrowth syndrome / Q. Venot [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 558 (7741). – P. 540–546.

57. Gligorijevic, V. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine / V. Gligorijevic, N. Malod-Dognin, N. Przulj // *Proteomics*. – 2016. – Vol. 16 (5). – P. 741–758.

58. Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review / J. Luo [et al.] // *Biomed. Inform. Insights*. – 2016. – Vol. 8. – P. 1–10.

59. Chen, Y. IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research / Y. Chen, J. D. Elenee Argentinis, G. Weber // *Clin. Ther.* – 2016. – Vol. 38 (4). – P. 688–701.

60. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions / M. D. Ritchie [et al.] // *Nat. Rev. Genet.* – 2015. – Vol. 16 (2). – P. 85–97.

61. A network integration approach for drug-target interaction prediction and computational drug repositioning from heterogeneous information / Y. Luo [et al.] // [Electronic resource]. – 2017. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603535/>. – Date of access: 08.11.2020.

62. Drug repositioning: a machine-learning approach through data integration / F. Napolitano [et al.] // [Electronic resource]. – 2013. – Mode of access: <http://www.jcheminf.com/content/5/1/30>. – Date of access: 08.11.2020.

63. Wicks, P. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm / P. Wicks [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 29 (5). – P. 411–414.

64. Cellular targets of gefitinib / D. Brehmer [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65 (2). – P. 379–382.

65. Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay / D. Martinez Molina [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 341 (6141). – P. 84–87.

66. The use of cellular thermal shift assay (CETSA) to study crizotinib resistance in ALK-expressing human cancers [Electronic resource] / A. Alshareef [et al.] // Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979501/>. – Date of access: 12.11.2020.

67. Miettinen, T. P. NQO2 is a reactive oxygen species generating off-target for acetaminophen / T. P. Miettinen, M. Bjorklund // *Mol. Pharm.* – 2014. – Vol. 11 (12). – P. 4395–4404.

68. Dynamic reprogramming of the kinome in response to targeted MEK inhibition in triple-negative breast cancer / J. S. Duncan [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 149 (2). – P. 307–321.

69. Chemical proteomics reveals ferrocyclase as a common off-target of kinase inhibitors / S. Klaeger [et al.] // *ACS Chem. Biol.* – 2016. – Vol. 11 (5). – P. 1245–1254.

70. Crizotinib inhibits NF2-associated schwannoma through inhibition of focal adhesion kinase 1 / S. Troutman [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7 (34). – P. 54515–54525.

71. Drug-resistant aurora A mutants for cellular target validation of the small molecule kinase inhibitors MLN8054 and MLN8237 / D. A. Sloane [et al.] // *ACS Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 5 (6). – P. 563–576.

72. The hVps34-SGK3 pathway alleviates sustained PI3K/Akt inhibition by stimulating mTORC1 and tumour growth / R. Bago [et al.] // *EMBO J.* – 2016. – Vol. 35 (17). – P. 1902–1922.

73. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases / T. A. Carter [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102 (31). – P. 11011–11016.

74. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity / M. W. Karaman [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 26 (1). – P. 127–132.

75. Munoz, L. Non-kinase targets of protein kinase inhibitors / L. Munoz // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2017. – Vol. 16 (6). – P. 424–440.

76. Hsieh, Y. Y. Repositioning of a cyclin-dependent kinase inhibitor GW8510 as a ribonucleotide reductase M2 inhibitor to treat human colorectal cancer / Y. Y. Hsieh [et al.] // [Electronic resource]. – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979501/>. – Date of access: 08.11.2020.

77. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen / M. Xu [et al.] // *Nat. Med.* – 2016. – Vol. 22 (10). – P. 1101–1107.

78. Rapid antimicrobial susceptibility test for identification of new therapeutics and drug

combinations against multidrug-resistant bacteria / W. Sun [et al.] // [Electronic resource]. – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148025/>. – Date of access: 08.11.2020.

79. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective / J. G. Moffat [et al.] / Nat. Rev. Drug Discov. – 2017. – Vol. 16 (8). – P. 531–543.

80. High-throughput cell-based screening of 4910 known drugs and drug-like small molecules identifies disulfiram as an inhibitor of prostate cancer cell growth / K. Iljin [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15 (19). – P. 6070–6078.

81. Larval zebrafish model for FDA approved drug repositioning for tobacco dependence treatment / M. A. Cousin [et al.] // [Electronic resource]. – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

articles/PMC3962344/. – Date of access: 08.11.2020.

82. Bezprozvanny, I. The rise and fall of Dimebon / I. Bezprozvanny // Drug News Perspect. – 2010. – Vol. 23, №8. – P. 518–523.

83. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multistage, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Cudkowicz [et al.] // Lancet Neurol. – 2014. – Vol. 13, №11. – P. 1083–1091.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармацевтической химии
с курсом ФПК и ПК,
тел. моб.: +375 29 711 50 83,
e-mail: chemistryandron@mail.ru,
Дергачёва Ж.М.

Поступила 25.11.2020 г.